

Passive Immuntherapie gegen malignes Melanom

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Antikörpern zur Herstellung einer Vakzine zur Immunisierung gegen malignes Melanom, insbesondere zur passiven Immunisierung gegen High Molecular Weight Melanome Associated Antigen (HMW-MAA) - einem wichtigen Antigen - auf Melanomem, sowie die Kombination von Antikörpern und aktiven Substanzen zur Herstellung einer Vakzine zur Behandlung von malignem Melanom.

Antigene können entweder körperfremde oder körpereigene (Selbstantigene) Stoffe sein. Im Falle von Fremdantigenen - meist Proteine oder Polysaccharide - werden diese vom Immunsystem erkannt, und falls sie als gefährlich eingestuft werden, durch eine entsprechende Immunantwort eliminiert. Das Immunsystem, welches einen unspezifischen und einen spezifischen Wirkungsschenkel besitzt, agiert mittels humoraler und zellulärer Faktoren. Diese spezifische zelluläre Abwehr wird hauptsächlich über zytotoxische T-Zellen durchgeführt, die entweder direkt ein krankmachendes Agens oder Zellen, die von pathogenen Antigenen befallen sind, auflösen, oder die Zellen agieren über bestimmte Botenstoffe, die anderen Zellen helfen, die krankmachende Substanz oder den krankmachenden Zustand zu eliminieren.

Zu den humoralen Faktoren des spezifischen Immunsystems werden die Antikörper gezählt, die von B-Zellen bzw. Plasmazellen produziert werden. Diese Antikörper werden mit Hilfe von bestimmten Botenstoffen, die wiederum von T-Zellen (T-Helfer-Zellen) stammen, produziert und sezerniert. Die gebildeten Antikörper sind spezifisch für einen bestimmten Abschnitt an der Oberfläche eines Antigens, welchen man B-Zellepitop nennt (es gibt auch T-Zellepitope, die meist linear sind und nicht die selbe Lokalisation wie die B-Zellepitope an der Moleküloberfläche haben).

Es gibt mehrere Möglichkeiten wie ein Antikörper agieren kann: Prinzipiell bindet ein Antikörper mit seinen spezifischen Bindungsstellen, den Idiotopen/Paratopen, die in der hypervariablen Region des Fab-Teils

- 2 -

des Antikörpers gelegen sind, an spezifische Regionen des Antigens, die Epitope genannt werden - diese Bindung erfolgt nach dem "Schlüssel-Schloß-Prinzip".

Durch diese Bindung kann nun ein Antigen neutralisiert und unschädlich gemacht werden; im Falle einer proliferierenden Zelle kann durch die Antikörperbindung das Wachstum der Zelle gestoppt (oder auch erhöht) werden; es kann das Antigen durch den gebundenen Antikörper leichter von Zellen aufgenommen werden (Opsonisation und Phagozytose durch entsprechende "Freßzellen" - z.B. Makrophagen); oder es können durch die Bindung des Antikörpers mit seinem Fc-Teil an Effektorzellen (Makrophagen, NK-Zellen) diese Zellen aktiviert werden um die Zielzellen oder Zielorganismen leichter attackieren und eliminieren zu können.

Im Unterschied zu den Fremdantigenen werden körpereigene Stoffe, Zellen etc. nicht als fremd und gefährlich angesehen. Im Gegenteil, es ist sogar wünschenswert, dass diese Selbstantigene vom Immunsystem toleriert werden, da es sonst ständig zu schweren Inflammationen und Gewebeschäden durch die Aktivierung des Immunsystems kommen würde (ein Beispiel für eine Fehlleitung des Immunsystems gegenüber Selbstantigen sind Autoimmunerkrankungen).

Wenn es nun - durch eine Fehlleitung oder Versagen des Regulationssystems - zum überschießenden Wachstum von körpereigenen Zellen kommt, wie das bei einem Tumor der Fall ist, dann reagiert das Immunsystem in der Regel nicht, da es gegenüber körpereigenen Proteinen eine Toleranz aufgebaut hat. Auf Grund dieser Tatsache kann sich der Tumor ungehindert im Körper ausbreiten.

Mit Hilfe von spezifischen Immunisierungen kann ein Schutzzustand gegen gewisse Erreger oder krankmachende Agentien erreicht werden. Bei der spezifischen Immuntherapie/Immunisierung unterscheidet man 2 Arten: die aktive Immunisierung - gleichbedeutend mit einer Impfung - wobei dem Körper Stoffe (abgeschwächte Erreger, Toxine etc.) zugeführt werden, gegen die der Körper selbst einen Schutz aufbaut. Die Erreichung des Schutzzustandes dauert mehrere Wochen, der Schutz kann mehrere Jahre, in manchen Fällen sogar lebenslang bestehen.

- 3 -

Im Unterschied dazu steht die passive Immunisierung (die keine Impfung ist). Hierbei werden dem Körper bereits formierte Antikörper zugeführt, der Schutz beginnt sofort mit Applikation und hält aber nicht sehr lange an, da die Antikörper abgebaut werden. Durch wiederholte Gabe der Antikörper kann der Schutzzustand auf längere Zeit aufrecht erhalten werden.

Im Falle der Behandlung von Tumoren bietet sich an, mit Hilfe von passiver Immunisierung mit Antikörpern, die gegen ein bestimmtes Tumorantigen gerichtet sind, eine Reduktion des Tumorwachstums zu erreichen. Dies konnte bei der Behandlung von Brustkrebs mit der Applikation des Antikörpers Trastuzumab in Kombination mit einem Standard-Chemotherapeutikum (McLaughlin, P. et al. J. Clin. Oncol. 16, 2825-2833 1998), oder Rituximab zur Behandlung von Rückfällen von Non-Hodgkin Lymphomen (Baselga, J., Norton, L et al. Cancer Research 58, 2825-2831 (1998)) gezeigt werden. Bei den Antikörpern handelt es sich um humanisierte Mausantikörper (d.h. Mäuse werden mit menschlichen Tumorzellen immunisiert und bilden gegen diese Fremdantigene spezifische Antikörper; durch einen Austausch des murinen gegen einen humanen Fc-Teil mittels molekularbiologischer Methoden wird der humanisierte Antikörper für den Menschen besser verträglich).

Das Melanom gehört zu einer Gruppe von sehr malignen, häufig therapieresistenten Tumoren, die in 90 % der Fälle ohne genetische Prädisposition, und in 10 % mit familiärer Häufung auftreten können. Die Inzidenz der Erkrankungen an malignem Melanom hat in den letzten Jahren enorm zugenommen.

Nur ein primärer Tumor im Stadium I/II, bei dem es zu keinem Durchbruch durch die Basalmembran gekommen ist, kann durch eine chirurgische Entfernung in 85 % der Fälle geheilt werden. Bei den Fällen, wo das Tumorwachstum aber > 1,5 mm ist, bzw. bereits Lymphknoten befallen sind (Stadien III/IV), ist die Prognose sehr schlecht, u.a. deshalb weil es in diesen Stadien nur in einem unbefriedigend geringem Prozentsatz (ca. 20 %) eine wirksame Therapie gibt.

Es konnte gezeigt werden, dass das aggressive Wachstum dieses Tumors mit einer abnormen Proteinexpression assoziiert ist. Eines der wichtigsten

- 4 -

dieser Melanomantigene ist das HMW-MAA (high molecular weight melanoma associated antigen), das sich auf 90 % aller primären und metastasierenden Tumoren befindet. Das HMW-MAA ist besonders für das rasche Tumorwachstum und die Tumorinvasivität verantwortlich.

Biochemische Analysen haben gezeigt, daß es sich beim HMW-MAA um einen Glykprotein-Proteoglykan-Komplex handelt, mit einer molekularen Größe von > 450 kDa. Dieses Antigen zeigt eine starke Immunogenität, da es zahlreiche Epitope enthält, gegen die verschiedene monoklonale Mausantikörper produziert wurden.

Einer dieser monoklonalen Antikörper ist der 225.28 S Antikörper, der durch Immunisierung von BALB/c Mäusen mit der humanen Melanomzelllinie M21 erzeugt wurde. Das Epitop, das vom 225.28 S Antikörper erkannt wird, unterscheidet sich in der Lokalisation klar von denen, die durch andere monoklonale Antikörper erkannt werden. Der gebundene Antikörper wird nicht endozytiert und bleibt an der Membran der Tumorzellen haften.

Ein F(ab)2 Fragment vom 225.28 S, das konjugiert wurde an ^{99m}Tc (Technetium), wurde als Immunokonjugat (Technemab-K1; Sorin Biomedica, Italien) zur Diagnose vom Melanom eingesetzt: Im Artikel "Effects of Diagnostic Application of Monoclonal Antibody on Survival in Melanoma Patients" von H. Bender et al, Seite 65-68, Hybridoma vo. 16, Nr. 1, 1997, Mary Ann Liebert, Inc., wird die Kopplung des F(ab)2 Teils eines Anti-Melanomantikörpers an eine radioaktive Substanz (Technetium) beschrieben, wobei dieser radioaktiv markierte Antikörperteil zur Diagnose von Melanomen - bzw. zur Diagnose des Tumorverlaufs herangezogen wird. Dabei hat sich herausgestellt, dass bei den Menschen bei denen der markierte Antikörperteil verwendet wurde, eine verlängerte Überlebenszeit zu vermerken war. Es konnte des weiteren gezeigt werden, dass die tumorreduzierende Wirkung meistens dem verwendeten Radiokonjugat zuzuschreiben ist.

Allerdings besteht ein großes Anliegen, auf Radiokonjugate bei der Behandlung von Patienten verzichten zu können. Es ist daher von großen Interesse, eine passive Immunisierung möglichst ohne Einsatz von Konjugaten zu erreichen.

- 5 -

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, einen Behandlungsweg zu finden, welcher geeignet ist, das Melanomwachstum und die Metastasenbildung zu reduzieren bzw. zu unterbinden, wobei auf Radiokonjugate größtenteils verzichtet werden kann.

Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, daß man Antikörper verwendet, die zur passiven Immunisierung gegen malignes Melanom geeignet sind.

Die Erfindung ist daher Antikörper zu verwenden, die zur Herstellung einer Vakzine zur passiven Immunisierung gegen das High Molecular Weight-Melanoma Associated Antigen auf malignen Melanomem geeignet sind.

Das High Molecular Weight-Melanoma Associated Antigen (HMW-MAA) befindet sich auf 90 % aller primären und metastasierenden Tumoren und ist eines der wichtigsten Melanomantigene, da dieses Antigen mit der Tumorausbreitung und der Invasivität assoziiert wird. Die Verwendung von Antikörpern, die gegen HMW-MAA gerichtet sind, ist eine besonders wirkungsvolle Immunisierung, da sich dieses Antigen in hoher Anzahl auf malignen Melanomen befindet. Es ist besonders bevorzugt, daß es sich bei den verwendeten Antikörpern zur Herstellung einer Vakzine zur passiven Immunisierung gegen HMW-MAA auf malignen Melanomen um monoklonale Antikörper handelt.

Des weiteren ist bevorzugt, daß es sich bei dem Antikörper um den monoklonalen Antikörper 225.28S handelt. Dieser monoklonale Antikörper wird durch Immunisierung (BALB/c-) Mäuse mit humanen Melanom M21-Zellen generiert. Der monoklonale Antikörper 225.28S reagiert stark mit den Melanomzellen, die das HMW-MAA exprimieren. Aus diesem Grund eignet sich der monoklonale Antikörper 225.28S besonders gut für eine passive Immunisierung gegen HMW-MAA auf malignen Melanomen. Es konnte durch Versuche gezeigt werden, daß der monoklonale Antikörper 225.28S in vivo das Tumorwachstum von Melanomen stark reduziert. So läßt sich aus Figur 2 erkennen, daß das Wachstum von humanen Tumorzellen in SCID-Mäusen, welche diesen Antikörper passiv appliziert bekommen, deutlich zurückbleibt gegenüber Tumorzellen in Mäusen, die mit Kontrollantikörper oder Kochsalzlösung behandelt wurden.

Es wird in dieser Erfindung damit erstmalig beschrieben, dass in travenöse Applikationen dieser Antikörper zu einer massiven Tumorreduktion führt. Des Weiteren ist zu bemerken, dass diese Tumorreduktion ohne zusätzliche Gabe eines Chemotherapeutikum (wie das für andere monoklonale Antikörper gegen z.B. Brustkrebs beschrieben wurde) erreicht wird.

Des weiteren ist bevorzugt, daß der Antikörper markerfrei ist. Antikörper werden vor allem dazu genutzt, sie mit Markern zu konjugieren und diese Konjugate dann für diagnostische Zwecke bei Tumoren einzusetzen. Dabei werden bevorzugt Fluoreszens- und/oder radioaktive Marker verwendet. Der Antikörper in solch einem Konjugat dient nur dazu, die wirkende Substanz an den Wirkort zu bringen und zu binden. In der vorliegenden Erfindung ist jedoch bevorzugt, daß der Antikörper selbst als Wirkstoff dient und somit direkt gegen das HMW-MAA wirkt.

Des weiteren ist bevorzugt, daß der Antikörper konjugatfrei ist, d. h. daß der Antikörper nicht mit einer weiteren Substanz verbunden ist. Dabei wird unter "verbunden" in der vorliegenden Erfindung verstanden, daß es sich um kovalente oder ionische Bindungen handelt oder andere Wechselwirkungen bestehen, wie z.B. Wasserstoffbrückenbindung oder van der Walls-Kräfte. Es ist insbesondere bevorzugt, daß der monoklonale Antikörper 225.28S nicht konjugiert ist.

Des weiteren ist bevorzugt, daß der ganze Antikörper zur Herstellung einer Vakzine zur passiven Immunisierung gegen HMW-MAA auf malignen Melanomen verwendet wird. Insbesondere wird bevorzugt, daß es sich bei dem ganzen Antikörper um den monoklonalen Antikörper 225.28S handelt.

Des weiteren ist aber auch denkbar, daß Fragmente von Antikörpern eingesetzt werden können. Insbesondere ist bevorzugt, daß $F(ab')_2$ -Fragmente von Antikörpern Verwendung finden zur Herstellung einer Vakzine zur passiven Immunisierung gegen HMW-MAA auf malignen Melanomen. Dabei handelt es sich bei den $F(ab)$ -Fragmenten um die Teile des Moleküls des Antikörpers, die an das Antigen binden (Fab=Fragment, daß das Antigen bindet). Der Prototyp des Antikörpers ist symmetrisch aufgebaut, wobei es aus vier Proteinketten besteht, die durch nicht-

- 7 -

kovalente Bindungen und Disulfitbrücken zusammengehalten werden. Nach Lösung dieser Bindungen entstehen zwei Kettenpaare, die aufgrund ihrer unterschiedlichen Molekulargewichte als schwere (heavy oder H) und leichte (light oder L) Ketten bezeichnet werden. Wird der Antikörper jedoch einer protolytischen Spaltung unterzogen, so entstehen drei Bruchstücke, von denen sich zwei jeweils aus der L-Kette und den terminalen Enden der H-Kette zusammensetzen. Bei diesen Bruchstücken handelt es sich um die oben genannten F(ab')-Fragmente.

Es ist insbesondere bevorzugt, daß F(ab')₂-Fragmente des monoklonalen Antikörper 225.28S Verwendung finden.

Des weiteren ist bevorzugt, daß der Antikörper, insbesondere ein monoklonaler Antikörper und davon insbesondere der monoklonale Antikörper 225.28S, mit anderen aktiven Substanzen, welche gegen HMW-MAA wirken, zur Herstellung einer Vakzine zur passiven Immunisierung gegen HMW-MAA auf malignen Melanomem verwendet werden.

Vorzugsweise sind die aktiven Substanzen Chemotherapeutika. Besonders bevorzugt sind Chemotherapiecytostatika, am meisten bevorzugt sind Dacarbazine-DTIC, Temozolamide, Cisplatin, Fotemustine-muphoran und Vincristine-vinblastine.

Insbesondere wird bevorzugt, daß es sich bei den aktiven Substanzen um monoklonale Antikörper handelt und dabei wiederum vorzugsweise um Antikörper, die das HMW-MAA binden.

Des weiteren ist bevorzugt, daß diese weiteren monoklonalen Antikörper an andere Epitope des High Molecular Weight-Melanoma Associated Antigen binden als der monoklonale Antikörper 225.28S.

Im folgenden wird die Erfindung durch Beispiele näher erläutert.

- 8 -

Beispiele

Tiere

6-Wochen alte pathogen-freie C.B.17 scid/scid Mäuse, erhalten von Harlan Winckelmann Deutschland und gehalten in Mikroisolatorkäfigen, haben während der Experimentalphase autoklaviertes Futter und Wasser ad libitum erhalten. Alle Experimente wurden von der Tierversuchsethikkommission der Universität Wien und des Ministeriums für Entwicklung, Forschung und Kultur genehmigt.

Zelllinie und Antikörper

Die humane Melanomzelllinie 518 A2 (von Dr. Peter Schrier, Leiden, Niederlande) wurde in einem DMEM-Medium (life technologies, Carlsbad, CA) aufbewahrt, versehen mit 10% fötalem Kälberserum und 1% Antibiotika in einer 5% CO₂ und 95% befeuchteten Luftatmosphäre bei 37°C. Die Zellkultur war frei von Mycoplasma und pathogenen Virus. Der monoklonale Mausantikörper 225.28S wurde von Soldano Ferrone zur Verfügung gestellt. Der monoklonale Maus-IgG-Antikörper Klon LC1, welcher als Kontrollantikörper dient, wurde von NeoMarkers, Fremont, CA erworben.

Humanmelanom SCID-Xenotransplantationsmodell

Experimenteller Ablauf (Fig. 1)

1×10^7 der Humanmelanomzelllinie 518A2 resuspendiert in 200 µl sterilem PBS wurden subcutan in die linke Flanke der Maus injiziert. Ca. 14 Tage später, nachdem die Tumore einen durchschnittlichen Durchmesser von 5 mm erreicht hatten, wurde die Vakzine intravenös verabreicht.

Die Mäuse wurden in drei Gruppen zu je 5 Mäusen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt den monoklonalen Antikörper 225.28S, die zweite Gruppe erhielt einen Kontrollantikörper (Maus-IgG) und der dritten Gruppe wurde nur Kochsalzlösung (unbehandelt) appliziert. 100 µg des jeweiligen Antikörpers (d. h. 5mg/kg Körpergewicht) wurden intravenös in einem

- 9 -

Volumen von 250 µl vier mal in 3-tägigen Abständen verabreicht. Die Tumorgröße wurde zwei mal wöchentlich durch Kalibermessung bestimmt. Das Tumorvolumen wurde nach folgender Formel berechnet:
Volumen = (längster Tumordurchmesser x kürzester Tumordurchmesser²)/2.
Fünf Tage nach der letzten Injektion wurden die Mäuse getötet. Die Tumore wurden freigelegt und ihr Gewicht gemessen. Die Experimente wurden drei mal unter den selben Bedingungen wiederholt.

Ergebnisse

Reduktion des Tumorwachstums durch Verabreichung von monoklonalen Antikörper 225.28S in vivo.

Um die biologische Aktivität von monoklonalen Antikörpern 225.28S in vivo zu studieren, wurde der monoklonale Antikörper vier mal in einem Interval von drei Tagen an SCID-Mäusen (immun-inkompetente Mäuse, deren funktionelle T- und B-Lymphzyten fehlen) mit einem etablierten humanen Melanom verabreicht. Schon nach drei intravenösen Applikationen von monoklonalen Antikörpern 225.28S konnte eine signifikante Reduktion des Tumorvolumens bei den Mäusen, die mit monoklonalen Antikörpern behandelt wurden, im Vergleich zu den nicht-behandelten Mäusen (scheinbehandelt mit Natriumchloridlösung) festgestellt werden (Fig. 2). Nach der dritten Antikörperbehandlung wurde ebenfalls ein geringeres Tumorvolumen gegenüber den Mäusen festgestellt werden, die mit einem unspezifischen Kontrollantikörper behandelt wurden. Fünf Tage nach der letzten Antikörperbehandlung war das Tumorvolumen der Mäuse, welche mit dem monoklonalen Antikörper behandelt wurden, 50 % geringer im Vergleich zu den Mäusen, welche mit dem Kontrollantikörper behandelt wurden, sowie den unbehandelten Vergleichsmäusen (mit Natriumchlorid behandelt).

Zu diesem Zeitpunkt wurde auch das Tumorgewicht bestimmt, welches ebenfalls 50 % geringer ausfiel zu den Kontrollmäusen (Fig. 3). Die Experimente wurden drei mal unter den selben Bedingungen durchgeführt wobei die dargestellten Daten den Mittelwert der drei Versuchsreihen wiedergeben.

- 10 -

Statistik

Die Daten aller drei unabhängigen Experimente wurden statistisch evaluiert durch Verwendung von Varianzanalyse und Kontrastanalyse (* = $P < 0.05$; ** = $P < 0.01$). Pro Experiment werden 5 Mäuse/Gruppe verwendet.

Experimenteller Ablauf (vergl. Fig. 1)

Das Experiment wurde durch subkutane Injektion von 1×10^7 Melanonzellen (518 A2) in die Flanke der Mäuse (d0) gestartet. 14 Tage später, nachdem der Durchmesser der Tumore durchschnittlich 5mm erreicht hatte, wurde die erste intravenöse Injektion des monoklonalen Antikörpers 225.28S (100 μ g / 250 μ l) injiziert, bzw. der Kontrollantikörper (100 μ g / 250 μ l) oder die Natriumchloridlösung (Natriumchlorid, 250 μ l) verabreicht. Die Behandlung wurde vier mal in einem Zeitintervall von drei Tagen durchgeführt (d14, 17, 20, 23) und anschließend, nach jeder Antikörperverabreichung die Tumorgröße gemessen. Fünf Tage nach der letzten Antikörperverabreichung wurden die Mäuse umgebracht (d28) und die Tumore freigelegt und gewogen.

Tumorvolumen (vergl. Fig. 2)

14 Tage nach der Inoculation der Tumorzellen (d0) nachdem der durchschnittliche Durchmesser der Tumore 5mm erreicht hatte, wurde die erste intravenöse Injektion des monoklonalen Antikörpers 225.28S (100 μ g / 250 μ l) oder die Injektion von Kontrollantikörper (100 μ g / 250 μ l) oder die Injektion von Natriumchlorid (Natriumchlorid, 250 μ l) durchgeführt. Die Behandlung wurde nach 14, 17, 20 und 23 Tagen durchgeführt. Fünf Tage später (d28) wurden die Mäuse getötet. Nach jeder Antikörperapplikation und nach Ende des Experiments wurde das Tumorvolumen evaluiert. Schon nach der dritten Applikation konnte eine 50%-ige Reduktion der Tumorvolumens verglichen zu dem Kontrollantikörper-behandelten oder mit dem Natriumchlorid behandelten Mäusen festgestellt werden (* = $P < 0,5$; ** = $P < 0,01$).

- 11 -

Tumorgewicht (vergl. Fig. 3)

Nach 28 Tagen wurden die Tiere getötet und der Tumor freigelegt und gewogen. Entsprechend des reduzierten Tumorvolumens war ebenfalls das Tumorgewicht, nach Behandlung mit den monoklonalen Antikörpern 225.28S, 50% reduziert gegenüber dem der Kontrolltiere.

- 12 -

Ansprüche

1. Verwendung von Antikörpern zur Herstellung einer Vakzine zur passiven Immunisierung gegen High Molecular Weight Melanoma Associated Antigen auf malignem Melanom.
2. Verwendung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Antikörper monoklonale Antikörper sind.
3. Verwendung nach Anspruch 2 dadurch gekennzeichnet, daß die Antikörper 225.28S monoklonale Antikörper sind.
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß die Antikörper markerfrei sind.
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß die Antikörper nicht konjugiert sind.
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß ganze Antikörper verwendet werden.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-5 dadurch gekennzeichnet, daß $F(ab')_2$ -Fragmente verwendet werden.
8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung der Antikörper zusammen mit einer anderen aktiven Substanz erfolgt.
9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die aktive Substanz ein monoklonaler Antikörper ist, vorzugsweise ein Antikörper gegen High Molecular Weight Melanoma Associated Antigen.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 8-10 dadurch gekennzeichnet, daß die aktive Substanz einen radio-aktiven Bestandteil enthält.

- 13 -

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 8-10 dadurch gekennzeichnet, daß die aktive Substanz ein Cytostatikum darstellt.

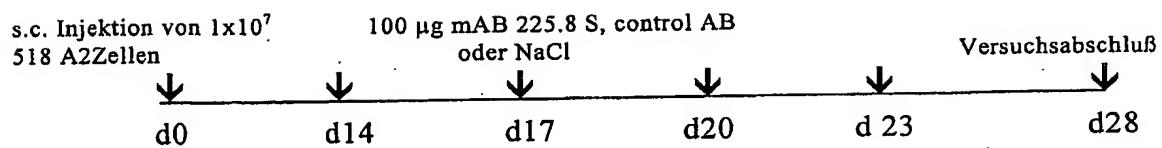
FIG. 1

Fig. 2

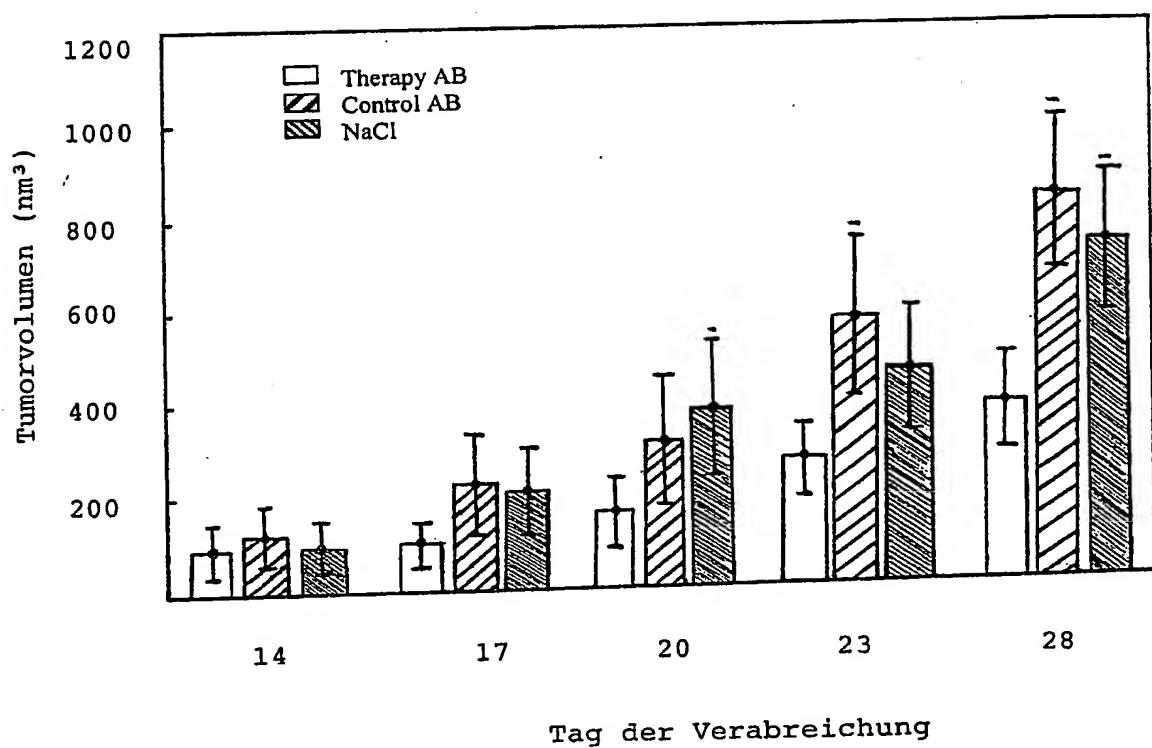


Fig. 3

Relatives Tumorgewicht (%)

